109　非典型溶血性尿毒症症候群

○　概要

１．概要

　溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を３徴候とする、小児に多く見られる疾患である。HUSの約90％は下痢を伴い、O157等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらないHUSが約10％存在し、それらは血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy：TMA）の中でも、病原性大腸菌感染によるHUS、ADAMTS13活性低下（＜10％）による血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura： TTP）、薬剤・移植などによるニ次性TMAを除外したものとして、非典型（atypical,a）HUSと呼ばれている。病原性大腸菌によるHUSは比較的予後が良いのに対し、aHUSでは致死率が約25％と予後が非常に悪い。海外では、毎年100万人あたり成人で２人発症、小児では100万人に７人発症と報告がある。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会による2013年のaHUSの診断基準では、aHUSを「血栓性微小血管症

（TMA）から志賀毒素によるHUS及びADAMTS13活性著減によるTTPを除いたもの」とし、その中の一部に先天性と後天性の「補体制御異常によるaHUS」が含まれている。日本腎臓学会／日本小児科学会による「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド2015」における診断基準の改訂版では、先天性と後天性の補体制御異常によるaHUSのみが新たにaHUS（補体関連HUS）と定義された。TMAのうち、STEC

-HUS、TTP、二次性TMAを鑑別しえた患者で臨床的にaHUSと診断される。臨床的aHUS患者において、さらにaHUSの特異的な検査を行い、既知補体関連の病的遺伝子変異例、抗H因子抗体陽性例がaHUS確定診断例である。医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、2015年の基準による臨床的aHUS診断例、又はaHUS確定診断例のみに対してであり、注意を要する。

２．原因

　aHUSはTMAを来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。これらの遺伝子異常はaHUS患者の約60％で見つかっている。これまでに先天性の例とし*CFH*、*CFI*、*CD46*（*MCP*）、*C3*、*CFB*、*THBD*、 *diacylglycerol kinase ε*（*DGKE*）の病的遺伝子変異、後天性の例として抗H因子抗体陽性例がaHUSを起こすと報告されている。ただし、原因の特定できないaHUSもある。

３．症状

　aHUSで見られる主な症状としては、血小板数の減少による出血斑（紫斑）などの出血症状や溶血性貧血による全身倦怠感、息切れなどである。また、高度の腎不全によって浮腫、乏尿が認められることもある。時に、発熱や精神神経症状などを認める場合がある。消化器症状を呈することもあり、注意を要する。

４．治療法

　現時点での有効な治療法としては、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法と、ヒト化抗C5モノクローナル抗体製剤がある。血漿療法は1970年代後半から導入され、aHUS患者の死亡率は50％から25％にまで低下した。aHUS（補体関連HUS）に対しては、ヒト化抗C5モノクローナル抗体が有効であるが、ヒト化抗C5モノクローナル抗体を用いるに当たっては付属の鑑別疾患を参考に、正しく診断することが重要である。

５．予後

　aHUSでは、その約半数が血液透析を必要とする高度の腎不全に至ると言われており、致死率が25％と高い理由は腎不全によるものである。

○　要件の判定に必要な事項

１．患者数

200人未満（研究班による）

２．発病の機構

不明（遺伝子異常などが示唆されている。）

３．効果的な治療方法

未確立（血漿交換や血漿輸注などの血漿療法、ヒト化抗C5モノクローナル抗体製剤があるが、根本的治療法なし。）

４．長期の療養

必要（約半数が、長期的に透析が必要な高度の腎不全に至る。）

５．診断基準

あり（日本腎臓学会及び小児科学会関与の診断基準あり。）

６．重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の全国調査研究班

研究代表者　東京大学　腎臓・内分泌内科　教授　南学正臣

＜診断基準＞

下記のaHUS確定診断によるDefinite、又は臨床的診断によるDefiniteを対象とする。

診断のカテゴリー

aHUS確定診断によるDefinite：

（１）先天性の補体関連遺伝子異常として、2016年現在で判明している*CFH*、*CFI*、*CD46*（*MCP*）、*C3*、*CFB*、

*THBD*、 *diacylglycerol kinase ε*（*DGKE*）の７遺伝子の病的変異例

（２）後天性のaHUSとして抗H因子抗体陽性例

臨床的診断によるDefinite：

下記の三徴候を認めるTMAのうち、STEC-HUS、TTP、二次性TMA（代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP症候群、移植後などによるTMA）を除いたものが臨床的aHUSである。

（１）微小血管症性溶血性貧血：ヘモグロビン（Hb） 10g/dL未満

血中ヘモグロビン値のみで判断するのではなく、血清LDHの上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血塗沫標本での破砕赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する。なお、破砕赤血球を検出しない場合もある。

（２）血小板減少：血小板（platelets：PLT） 15万/µL未満

（３）急性腎障害（acute kidney injury：AKI）：

小児例では年齢・性別による血清クレアチニン基準値の1.5倍以上

（血清クレアチニンは、日本小児腎臓病学会の基準値を用いる。）

成人例ではAKIの診断基準を用いる。

＜鑑別疾患＞

１．TMAの診断とTMA類似疾患の鑑別

・溶血性貧血の確認と他疾患の鑑別：LDHの上昇、血液像で破砕赤血球の有無、ハプトグロビン著減の確認、またクームス試験により自己免疫性溶血性貧血を鑑別する。

・急性腎障害を来す他の疾患の鑑別

・播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）の鑑別：PT、APTT、FDP、Dダイマー、フィブリノーゲンなどを測定し、DICの診断基準などを用いて鑑別する。通常、DICは敗血症、悪性腫瘍、血液疾患、外傷などの基礎疾患のもとで発症する。

・悪性貧血の鑑別：悪性貧血はまれにTMAの様な所見を呈することが報告されており、ビタミンB12、葉酸を測定する。一般的に、悪性貧血では網状赤血球は減少していることが多い。

・ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia：HIT）の鑑別

２．STEC-HUSの鑑別

便培養検査、便中の志賀毒素直接検出法、抗lipopolysaccharide（LPS）-IgM 抗体などが、STEC感染を証明するのに有用である。STEC-HUSでは血便を約８割で認め、血液成分が多い重度の血便を伴い、超音波検査では上行結腸壁の著明な肥厚とエコー輝度の上昇が特徴的で、回盲部から肛門側まで肥厚し、重症例では大腸全体に及ぶことも多い。小児では、STEC-HUSがTMA全体の約90％を占めることから、生後６か月以降で、重度の血便を主体とした典型的な消化器症状を伴う症例では、最初に考えるべきである。

３．TTPの鑑別

ADAMTS13活性が10％未満でADAMTS13に対する中和抗体（インヒビター）が陽性であれば、後天性TTPと診断する。ADAMTS13活性が10％未満で同インヒビターが陰性の場合、先天性TTPを疑う。先天性TTPの確定診断には、ADAMTS13遺伝子解析が必要となる。TTP以外のaHUS、HUS、二次性TMAなどでもADAMTS13活性の軽度低下が認められることがあるが、一般的に活性は20％以上である。

４．二次性TMAの鑑別

・コバラミン代謝異常症（特に生後６か月未満で考慮）：生後１年以内に、哺乳不良、嘔吐、成長発育不良、活気低下、筋緊張低下、痙攣などを契機に発見される例が多いが、近年、成人例の発症例も報告されている。血漿ホモシスチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸などを測定する。

・自己免疫疾患・膠原病：全身性エリテマトーデス、強皮症クリーゼ、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎/皮膚筋炎、血管炎：これらの疾患はTMAを呈することがあるため、必要に応じて以下の検査を提出する。

抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗DNA抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70抗体、C3、C4、CH50、IgG、

IgA、IgM、抗好中球細胞質抗体（Anti-neutrophil cytoplasmic antibody：ANCA）など。

・加速型－悪性高血圧：ただし、aHUSでも高血圧を呈することが多いので鑑別には注意が必要である。

・悪性腫瘍：進行性の悪性腫瘍によりTMAを来すことがある。症例報告をまとめたレビューでは、消化器系癌、乳癌、前立腺癌、肺癌などが多く、９割以上で転移を認める進行性の悪性腫瘍であったとの報告がある。

・感染症：肺炎球菌感染症の中でも、特に侵襲性肺炎球菌感染症がTMAを呈することがあり、小児に認められる。侵襲性肺炎球菌感染症とは、重症肺炎、髄膜炎、菌血症、敗血症、膿胸等を生じる重症肺炎球菌感染症と定義される。国立感染症研究所の報告では５歳未満では本邦で年間300例程度の報告がある。TMA発症は乳幼児が主であり、0.6％程度がTMAを発症するとされる。肺炎球菌が産生するニューラミニダーゼによって露出するThomsen—Friedenreich （T）抗原に対する抗T-IgM抗体が血漿中に存在するため、血漿投与により病状が悪化する可能性がある。直接Coombs試験が約90％の症例で陽性を示す。新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法や血漿輸注等の血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない。

その他、HIV、インフルエンザAウイルスH1N1亜系、C型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス感染症、

百日咳、水痘、重症溶連菌感染症などがTMAを起こすことが報告されている。ただし、インフルエンザウイルスなどの感染を契機としてaHUSが発症する例もあるので注意が必要である。

・妊娠関連のHELLP症候群、子癇：HELLP症候群（妊娠高血圧症に合併する溶血性貧血、肝障害、血小板減少）、子癇（妊娠中の高血圧症とけいれん）は、分娩により速やかに軽快する。ただし、TTPやaHUSでも妊娠を契機に発症する例が報告されており、特にaHUS患者では分娩後の発症も多いと報告されるがHELLP症候群においての割合は不明であり、今後の検討課題である。

・薬剤性TMA：抗悪性腫瘍薬、抗血小板剤、免疫抑制剤などが原因となり、TMAを発症することがある。

・急性膵炎:急性膵炎の経過中にTMAを呈することがある。

・造血幹細胞・臓器移植後TMA：造血幹細胞移植後のTMAが特によく知られている。ADAMTS13活性は10％未満には著減せず、血漿交換の有効性は低い。腎移植後に発症するTMAは、原疾患がaHUSで腎不全に陥った症例のaHUSの再発、腎移植後に新規で発症したaHUS、臓器移植に伴う移植後TMAが疑われる。aHUS患者に腎移植を行った場合、TMAの再発と移植腎の廃絶率が高いことから、aHUSが疑われる腎不全患者に腎移植を検討する場合は、移植前に遺伝子検査を行うことが推奨される。その他、肝、心、肺、小腸移植後のTMAの発症も報告されている。

自己免疫疾患・膠原病、造血幹細胞移植後、腎移植後などの二次性TMAでも、補体関連遺伝子異常が認められるとする報告や、抗H因子抗体が陽性である例が報告されている。しかし、二次性TMAの原因としてどこまで補体系の活性化異常が関与しているのか、二次性TMAの中で遺伝子変異のある患者の割合に関しては、今後の検討課題である。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

aHUS 重症度分類

１．溶血性貧血（Hb 10.0 g/dL未満）

２．血小板減少（Plt 15万/µL未満）

３．急性腎障害（成人はAKI 病期２以上、小児については添付表の年齢・性別ごとの血清クレアチニン中央値の２倍値以上）

４．慢性腎臓病（小児又は大人のCKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合）

５．精神神経症状

６．心臓障害（虚血性心疾患、心不全等）

７．呼吸障害

８．虚血性腸炎

９．高血圧緊急症（多くは収縮期血圧180mmHg以上、拡張期血圧は120mmHg以上を示し、その他に高血圧に起因する標的臓器症状を有する。）

10．血漿治療抵抗性

11．再発例

12．血漿治療又は抗補体抗体治療依存性

軽 症　 下記以外

中等症　１と２を満たす

重 症　 １あるいは２を満たし、３～12のいずれかを満たす

AKI病期（KDIGO 2013）

文献　KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury **Kidney International Supplements** （2012） 2,1-138

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 血清クレアチニン | 尿量 |
| 病期１ | 基礎値の1.5～1.9倍 | ６から12時間で＜0.5mL/kg/時 |
| 病期２ | 基礎値の2.0～2.9 倍 | 12時間以上で＜0.5mL/kg/時 |
| 病期３ | 基礎値の３倍若しくは血清クレアチニン≥4.0mg/dL の増加、  腎代替療法の開始、  又は、  18歳未満の患者では  eGFR＜35mL/min/1.73m2 の低下 | 24時間以上で＜0.3mL/kg/時  又は  12時間以上の無尿 |

基礎値の実測値がない場合は、予測される基礎値で判定。

日本人小児の年齢・性別ごとの血清クレアチニン基準

|  |  |
| --- | --- |
| **年齢** | **50％タイル値**  **（中央値）** |
| **３～５か月** | **0.2** |
| **６～８か月** | **0.22** |
| **９～11か月** | **0.22** |
| **１歳** | **0.23** |
| **２歳** | **0.24** |
| **３歳** | **0.27** |
| **４歳** | **0.3** |
| **５歳** | **0.34** |
| **６歳** | **0.34** |
| **７歳** | **0.37** |
| **８歳** | **0.4** |
| **９歳** | **0.41** |
| **10歳** | **0.41** |
| **11歳** | **0.45** |
| **12歳　男** | **0.53** |
| **12歳　女** | **0.52** |
| **13歳　男** | **0.59** |
| **13歳　女** | **0.53** |
| **14歳　男** | **0.65** |
| **14歳　女** | **0.58** |
| **15歳　男** | **0.68** |
| **15歳　女** | **0.59** |
| **16歳　男** | **0.73** |
| **16歳　女** | **0.59** |

日本人小児の年齢・性別ごとの血清クレアチニン

基準値

CKD重症度分類ヒートマップ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | 蛋白尿区分 | | A1 | A2 | A3 |
|  | | 尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr) | | 正常 | 軽度蛋白尿 | 高度蛋白尿 |
|
|
|
|
| 0.15未満 | 0.15～0.49 | 0.50以上 |
| GFR区分 (mL/分/1.73㎡) | G1 | 正常又は高値 | ≧90 | 緑 | 黄 | オレンジ |
| G2 | 正常又は軽度低下 | 60～89 | 緑 | 黄 | オレンジ |
| G3a | 軽度～中等度低下 | 45～59 | 黄 | オレンジ | 赤 |
| G3b | 中等度～高度低下 | 30～44 | オレンジ | 赤 | 赤 |
| G4 | 高度低下 | 15～29 | 赤 | 赤 | 赤 |
| G5 | 末期腎不全（ESKD） | ＜15 | 赤 | 赤 | 赤 |
|

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近６か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。